Thèse de médecine
DES gynécologie médicale

Comparaison des caractéristiques cliniques et histologiques et de l'évolutivité des tumeurs du sein d'une cohorte de patientes mutées *BRCA*, de patientes à score génétique élevé non mutées *BRCA* et de patientes sans risque génétique

Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
GREATER PARIS UNIVERSITY HOSPITALS

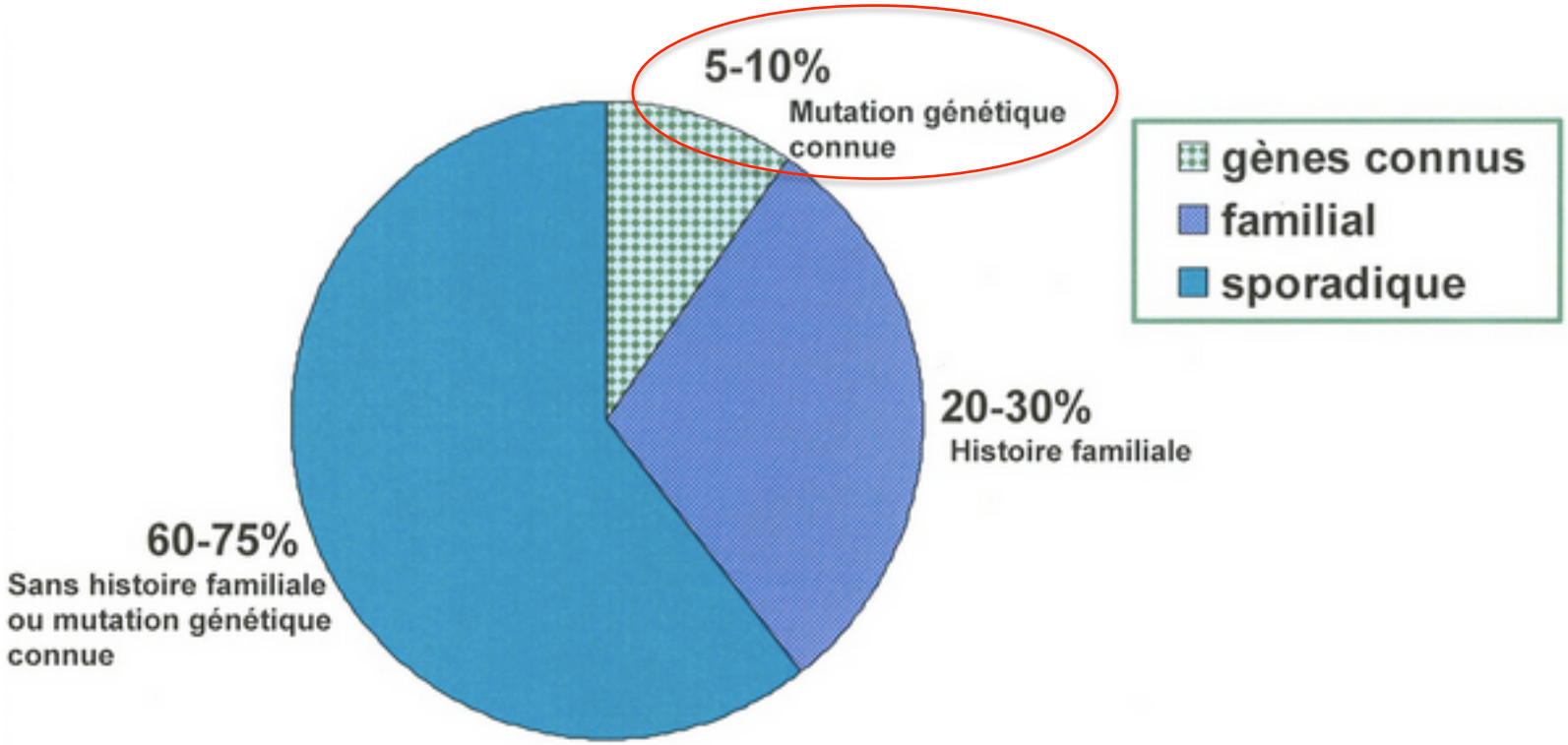
université PARIS DIDEROT PARIS 7

Le cancer du sein : Épidémiologie

En France métropolitaine, en 2015 :

- 31% de l'ensemble des cancers incidents chez la femme
- Nombre de nouveaux cas estimés = 54 062
- Nombre de décès = 11 913

Institut National du Cancer



Prédisposition génétique au cancer du sein

Historique :

- Traité des Tumeurs de Broca, 1866
- Théorie des deux évènements de Knudson, 1971 :
  Inactivation bi-allélique des gènes suppresseurs de tumeurs
- Prédisposition familiale au cancer du sein, 1990

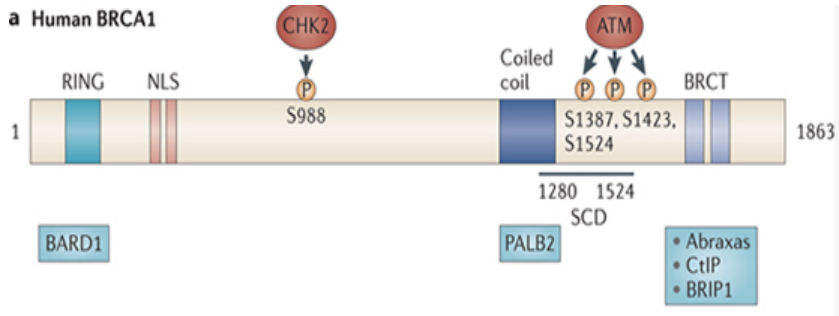
2 principaux gènes de prédisposition : *BRCA1* et *BRCA2*

- 0,2 – 0,3 % de la population générale (1/500)
- 20% des cancers du sein héréditaires
- Mutations de type « perte de fonction », transmission autosomique dominante

Structure et fonctions des gènes *BRCA1* ET *BRCA2*

Le gène BRCA1

- Localisé en 1990, identifié en 1994
- Sur le chromosome 17
- Code pour la protéine BRCA1 :

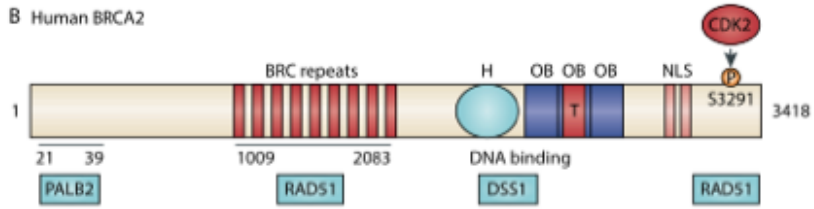


- **Fonctions** :

➢ Réparation des cassures double-brin dans la recombinaison homologue
➢ Régulation de la transcription
➢ Régulation du cycle cellulaire
➢ Activité ubiquitine ligase
➢ Rôle dans le développement embryonnaire

Le gène BRCA2

- Localisé en 1994, identifié en 1995
- Sur le chromosome 13
- Code pour la protéine BRCA2 :



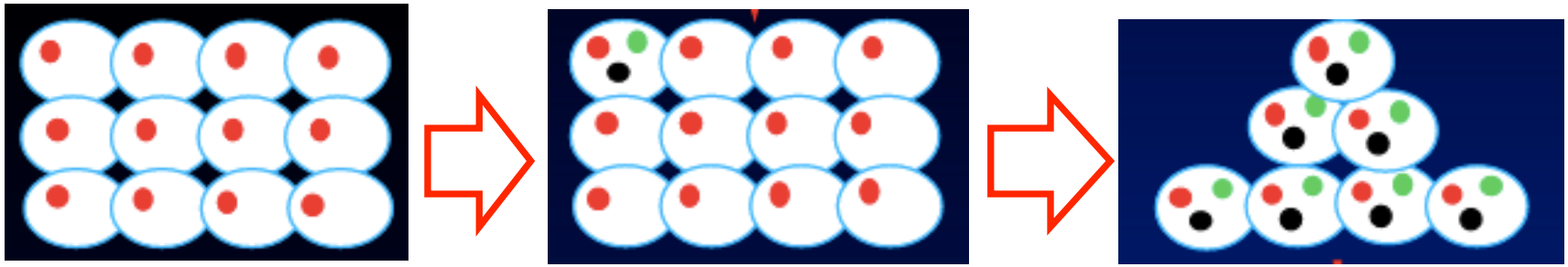
- **Fonctions** :

➢ Détection et réparation des cassures double-brin dans la recombinaison homologue, par interaction avec la recombinase RAD 51
➢ Protection de la fourche de réplication

Roy et al, Nature Reviews Cancer, 2012

Tumorigénèse

- **Théorie des deux évènements de Knudson (1971) : Perte d'hétérozygotie**



Mutation constitutionnelle **Mutation somatique** **Cancer héréditaire**

Par inactivation de l'expression du gène

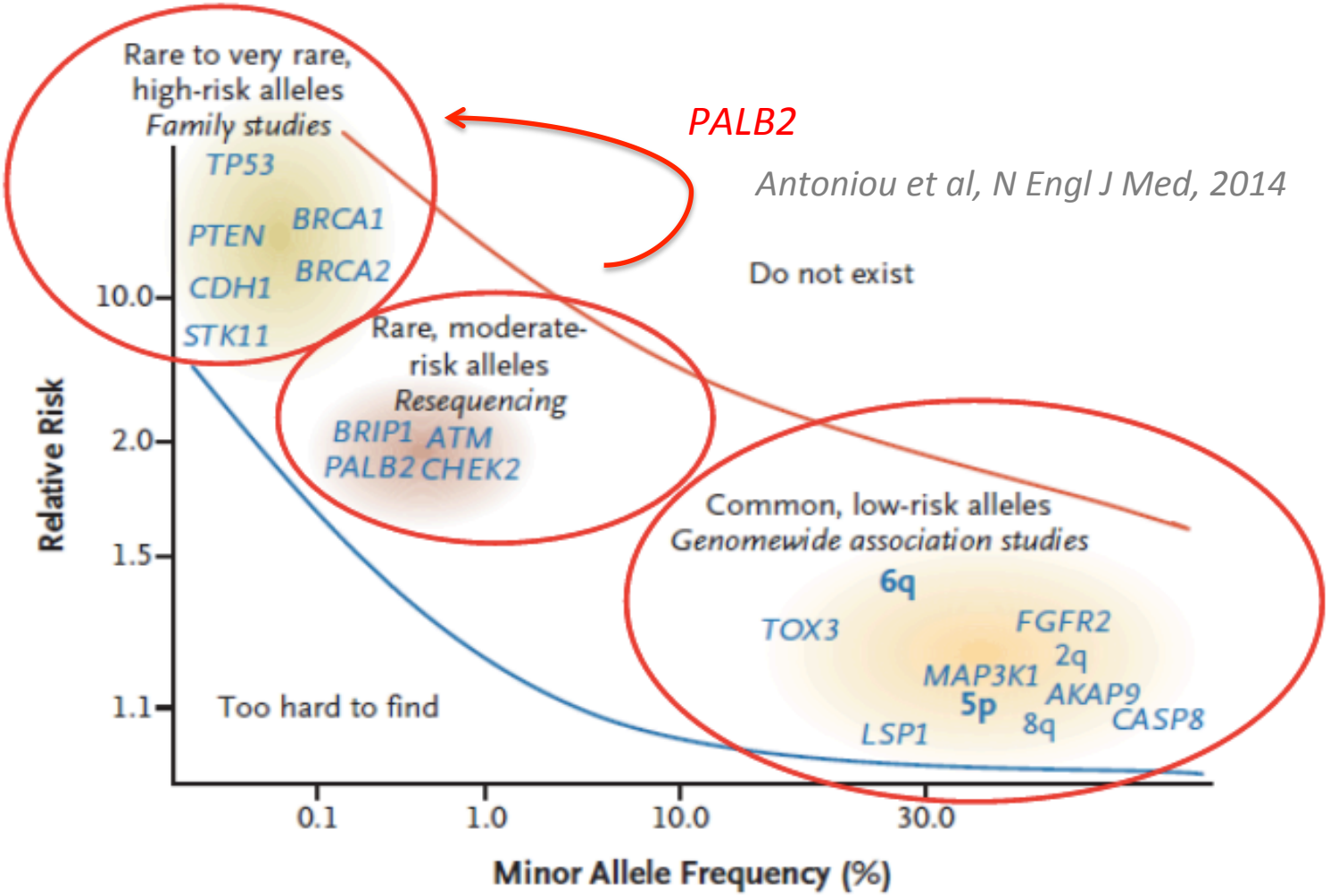
- **Mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1* et *BRCA2* :**

Défaillance de la recombinaison homologue → Non-réparation des cassures double-brin de l'ADN → **Instabilité génomique Carcinogénèse**

Mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* : CANCERS

RISQUE DE CANCER	BRCA1	BRCA2
FEMMES	**SEIN** 65-80% à 70 ans **CCI** **Haut grade** Phénotype **triple-négatif** > 80% 11% de carcinomes médullaires *Balmaña et aL, Ann Oncol, 2009*	**SEIN** 45-80% à 70 ans Semblables aux tumeurs de la population générale **Grade II ou III** Phénotype **luminal** *Balmaña et aL, Ann Oncol, 2009*
	OVAIRE 37-62% à 70 ans Adénocarcinomes (séreux) de grade élevé et de stade avancé	**OVAIRE** 11-23% à 70 ans Adénocarcinomes (séreux) de grade élevé et de stade avancé
	TROMPES DE FALLOPE	**MÉLANOME**
	ESTOMAC	**PANCRÉAS**
	COLON	*Mersch et al, Cancer, 2015*
HOMMES	**SEIN**	**SEIN** **PROSTATE** **PANCRÉAS**

AUTRES MUTATIONS GÉNÉTIQUES



Foulkes et al – New England Journal of Medicine 2008

Objectifs

Comparer les caractéristiques cliniques et histologiques et l'évolutivité de tumeurs du sein entre

1

- Patientes porteuses d'une mutation *BRCA*
- Patientes à score génétique élevé non mutées *BRCA*
- Patientes sans risque génétique

2 Dans la cohorte des patientes mutées BRCA :

- Patientes porteuses d'une mutation du gène *BRCA1*
- Patientes porteuses d'une mutation du gène *BRCA2*

Méthodes : méthodologie de l'étude et population

Méthodologie de l'étude

- Étude rétrospective observationnelle
- Monocentrique :

Centre des Maladies du Sein

Hôpital Saint-Louis, Paris

- Recueil des évènements survenus entre le diagnostic initial et avril 2016

Population

- Critères d'inclusion :
  - ATCD de cancer du sein
  - Pris en charge à l'hôpital St-Louis
- Critères d'exclusion :
  - Absence de cancer du sein
  - Dossiers incomplets

Méthodes: Population

1 Patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*

- Dépistage oncogénétique hôpital St Louis, Paris

2 Patientes à score génétique élevé

- Score d'Eisinger ≥ 5
- Absence de mutation *BRCA1* ou *BRCA2*
- Panel multi-gènes en cours

SCORE D'EISINGER

Sein chez femme avant 30 ans	4
Sein chez femme entre 30 et 39 ans	3
Sein chez femme entre 40 et 49 ans	2
Sein chez femme entre 50 et 70 ans	1
Sein chez homme	4
Ovaire	3

3 Patientes sans risque génétique = Groupe contrôle

- Extraction de données de patientes du Centre des Maladies du Sein
- Entre janvier 2005 et décembre 2015
- Aucun antécédent familial de cancer du sein
- Aucun argument pour un cancer du sein héréditaire

Méthodes: recueil des données

Données recueillies

Tumeur initiale

Caractéristiques

Patientes

- Sexe
- Âge
- ATCD personnels
- ATCD familiaux
- Mode de diagnostic
- Durée de suivi

Tumeurs

- Nombre
- Bilatéralité
- TNM-PEV
- Type histo
- Grade
- Emboles
- RH, HER2

Prise en charge initiale

Chirurgie première

- Type chirurgie
- pTNM
- Adjuvant

Chimiothérapie néo-adjuvante

- Type chimio
- Réponse clinique
- Réponse histologique
- Évolution

Évolution

- 2ème cancer (controlatéral)
- Rechute locale (homolatéral)
- Rechute métastatique
- Décès

Méthodes : analyses statistiques

- Proportions comparées par des tests de Chi2 ou de Fisher
- Médianes comparées par des tests de Mann-Whitney-Wilcoxon
- Survies calculées selon des estimations de Kaplan-Meier
- Différences de survie calculées selon des tests de Logrank
- Risque α = 5%

p = *BRCA* versus groupe contrôle
p* = Score génétique élevé versus groupe contrôle
p** = *BRCA* versus score génétique élevé

Analyse principale : Caractéristiques de la population (1)

Caractéristiques de la population N = 235	Patients mutés BRCA N = 64 n (%)	Patients à score génétique élevé N = 59 n (%)	Patients du groupe contrôle N = 112 n (%)	p	p*	p**
Sexe						
Féminin	63	57	112			
Masculin	1	2	0			
Age au diagnostic (années)						
Médiane (ans)	38	40	54	<0.0001	<0.0001	0,85
< 50 ans	53 (82,8)	54 (92)	37 (33)			
≥ 50 ans	11 (17,2)	5 (8)	75 (67)			
Durée médiane de suivi (années)	9,96	5,02	6,79			
Mode de découverte						
Palpation d'une masse	48 (75)	41 (70)	77 (69)	NS	NS	
Sein inflammatoire	0	2 (3)	0			
Ecoulement mamelonnaire	0	2 (3)	1 (1)			
Imagerie dépistage	14 (22)	14 (24)	34 (30)	NS	NS	
Fortuite (autre imagerie)	2 (3)	0	0			
Diagnostic pendant grossesse						
Non	62 (97)	53 (90)	112 (100)		0,0014	
Oui	1	4 (7)	0			
NA (hommes)	1	2 (3)	0			

Analyse principale : Caractéristiques de la population (2)

Caractéristiques de la population N = 235	Patients mutés BRCA N = 64 n (%)	Patients à score génétique élevé N = 59 n (%)	Patients du groupe contrôle N = 112 n (%)	p	p*	p**
Antécédents personnels carcinologiques						
Aucun	61	56	108			
Ovaire	2	0	0			
Mélanome	1	0	0			
Lymphome	1	0	2			
Cancer du colon	1	0	0			
Cancer testicule	0	1	0			
Leucémie	0	1	1			
Cancer thyroïde	0	1	0			
Cancer endomètre	0	0	1			
Myélome	0	0	0			
Cancer canal anal	0	0	0			
Âge médian ménarche (années	13	13	13			
Âge médian 1ère grossesse (an	27	29	24			
Prise d'une contraception OP						
Jamais	13 (20)	19 (32)	43 (47)	0,021	NS	
≤ 5 ans	23 (36)	7 (12)	17 (18)			
> 5 ans	25 (40)	24 (41)	32 (35)			
Ménopausées au diagnostic	6 (9)	2 (3)	71 (64)	< 0,001	< 0,001	
Prise d'un THS	3 (50)	0	25 (35)	0,004	< 0,001	

Analyse principale : Antécédents familiaux de cancers

Antécédents familiaux de cancers N = 235	Patients mutés BRCA N = 64 n (%)	Patients à score génétique élevé N = 59 n (%)	Patients du groupe contrôle N = 112 n (%)	p**
Cancers du sein 1er degré				
0	24 (38)	26 (44)	112	
1	30 (47)	30 (51)	0	
2	9 (14)	3 (5)	0	
4	1 (1)	0	0	
Cancers du sein 2ème degré				
0	28 (44)	23 (39)	112	
1	20 (31)	22 (37)	0	
2	13 (20)	9 (15)	0	
3 ou 4	3 (5)	5 (9)	0	
Cancers de l'ovaire 1er degré				
0	53 (83)	57 (97)	112	
1	11 (17)	2 (3)	0	0,017
Cancers de l'ovaire 2ème degré				
0	55 (86)	54 (92)	112	
1	9 (14)	5 (8)	0	
Autres ATCD familiaux de cancers				
Mélanome	5 (8)	6 (10)	0	
Colon	13 (20)	25 (42)	0	
Prostate	7 (11)	16 (27)	0	
Pancréas	6 (9)	12 (20)	0	
Utérus	5 (8)	13 (22)	0	
Œsophage, estomac	10 (16)	17 (29)	0	
Tumeur cérébrale	1 (1,5)	14 (24)	0	

Analyse principale : Caractéristiques tumorales

Caractéristiques des tumeurs initiales N = 247	Patients mutés BRCA N = 71 n (%)	Patients à score génétique élevé N = 61 n (%)	Patients du groupe contrôle N = 115 n (%)	p	p*	p**
Tumeurs unilatérales	57 (80)	57 (94)	109 (93)			
Tumeurs bilatérales	7 (10)	2 (3)	3 (3)			
Lésions multiples	3 (4)	15 (25)	22 (19)	0,007	NS	0,004
Classification clinique TNM PEV						
T						
T0	14 (20)	17 (28)	28 (24)			
T1	24 (34)	18 (30)	36 (31)			
T2	27 (38)	14 (23)	34 (29)			
T3	4 (6)	9 (15)	10 (9)	NS	NS	NS
T4b/T4d	2 (2)	3 (4)	2 (2)			
N						
N0	43 (60)	42 (69)	96 (83)	0,0009	0,04	
N1	23 (32)	19 (31)	17 (15)	< 0,001	< 0,001	
N2/N3	5 (8)	0	2 (2)	NS	NS	
PEV						
PEV0	66 (93)	57 (93)	115 (100)			
PEV1	2 (3)	0	0			
PEV2	2 (3)	3 (5)	0			
PEV3	1 (1)	1 (2)	0			
Métastatique d'emblée	1 (1)	0	0			
Tumeur infraclinique	13 (18)	14 (23)	33 (29)	NS	NS	
Type histologique						
CCI	59 (83)	52 (85)	96 (83)	NS	NS	
CLI	7 (10)	5 (8)	13 (11)			
CCIS et CLIS	5 (7)	4 (7)	4 (6)			
Autres (sarcome, colloide)	0	0	2 (2)			

Analyse principale : Caractéristiques histologiques

Caractéristiques histologiques des tumeurs infiltrantes N = 232	Patients mutés BRCA N = 66 n (%)	Patients à score génétique élevé N = 57 n (%)	Patients du groupe contrôle N = 109 n (%)	p	p*	p**
Type histologique						
CCI	48 (73)	32 (56)	96 (88)			
CCI + CCIS	11 (17)	19 (33)	0			
CLI	5 (7)	4 (7)	12 (11)			
CLI + CLIS	2 (3)	1 (4)	1 (1)	< 0,001	< 0,001	
Gradehistopronostique SBR						
1	1 (1)	6 (10)	16 (15)			
2	33 (50)	30 (53)	64 (59)			
3	32 (49)	20 (35)	25 (23)	0,0003		
DM	0	0	4 (3)			
Emboles carcinomateux	10 (15)	21 (37)	21 (19)		0,022	0,049
Statut des récepteurs hormonaux (RH)						
RH +	31 (47)	46 (80)	86 (79)	< 0,001		< 0,001
RH -	23 (35)	10 (18)	15 (14)			
DM	12 (18)	1 (2)	8 (7)			
HER2 surexprimé	2 (3)	8 (14)	12 (11)	NS		< 0,001
HER2 non suprexprimé	35 (53)	42 (74)	61 (56)			
DM	29 (44)	7 (12)	36 (33)			
Sous-type moléculaire						
RH + HER2 +	1 (1)	6 (10)	10 (9)			
RH + HER2 -	19 (29)	36 (62)	54 (50)	0,03		< 0,001
RH - HER2 +	1 (1)	3 (8)	2 (2)			
RH - HER2 -	16 (25)	6 (10)	7 (6)	< 0,001		< 0,001
DM	29 (44)	6 (10)	36 (33)			

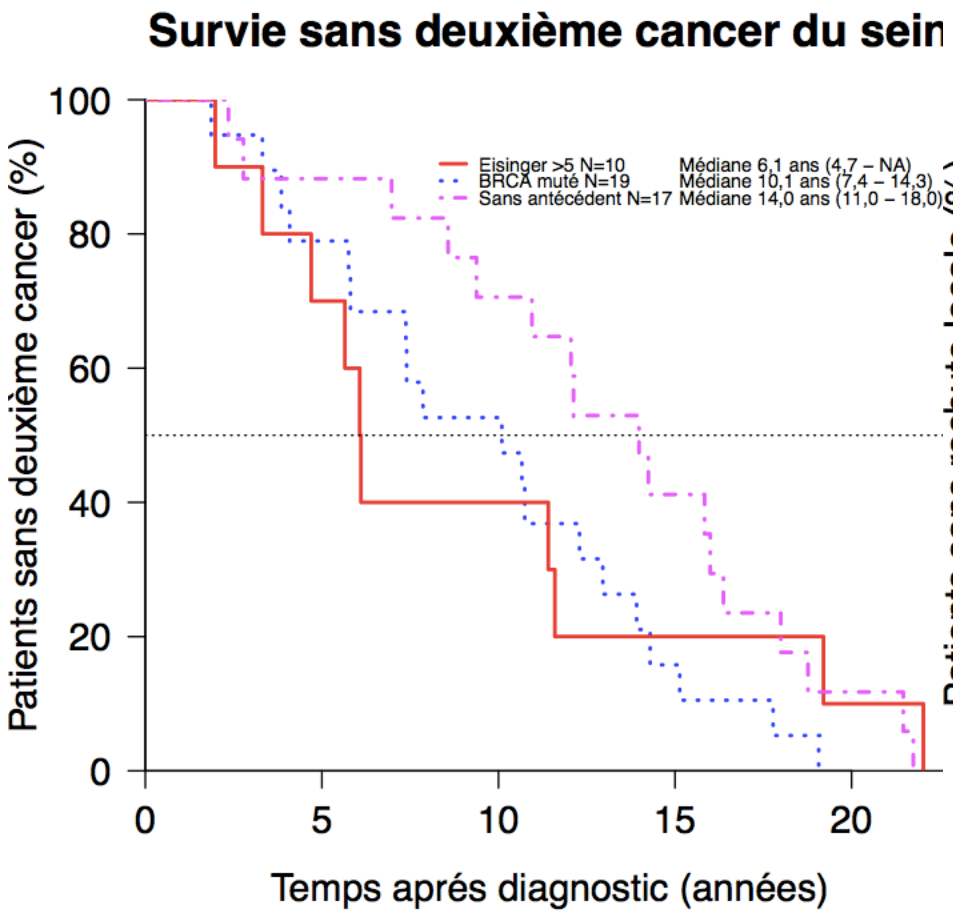
Analyse principale : Chimiothérapie néo-adjuvante

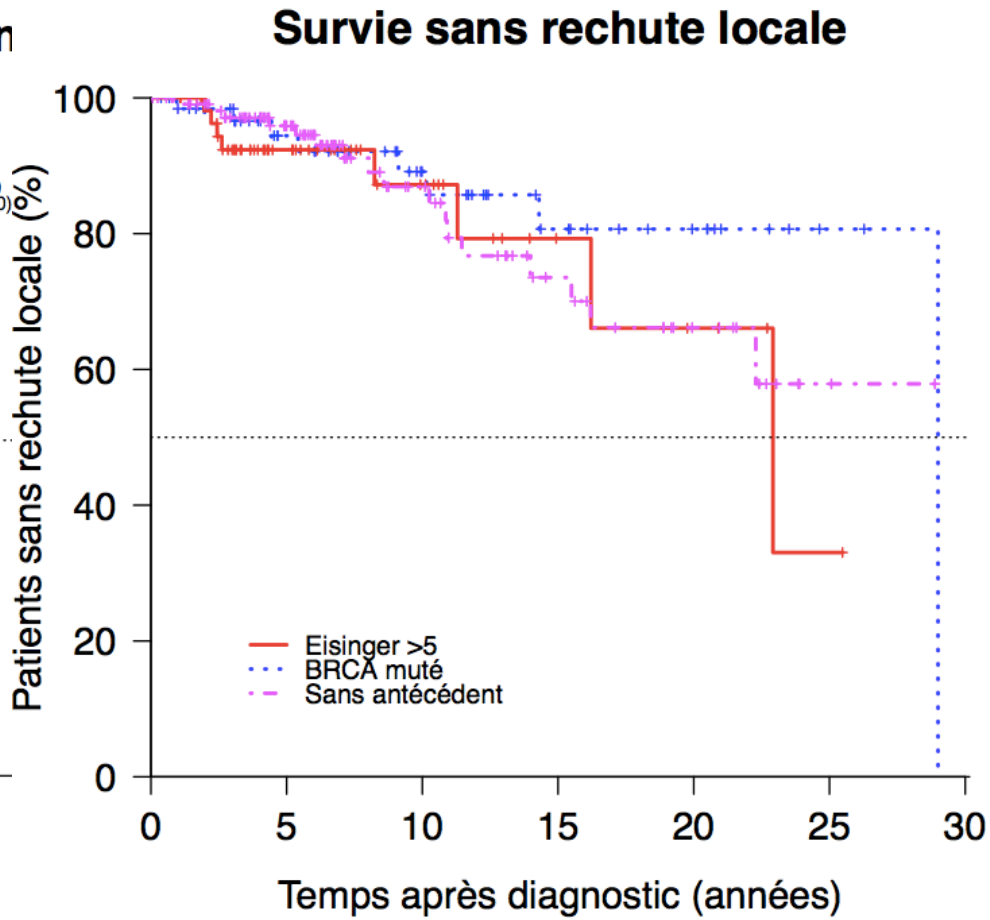
Tumeurs infiltrantes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante N = 32	Patients mutés BRCA N = 17 n (%)	Patients à score génétique élevé N = 7 n (%)	Patients du groupe contrôle N = 8 n (%)	p	p*	p**
Sous-type histologique						
RH + HER2 +	1 (6)	2 (30)	0			
RH + HER2 -	7 (41)	2 (30)	4 (50)			
RH - HER2 +	0	0	1 (12)			
RH - HER2 -	7 (41)	2 (30)	3 (38)			
DM	2 (12)	1 (10)	0			
Protocoles de chimiothérapie						
SIM	5 (30)	5 (72)	1 (12)			
EC-T	11 (65)	2 (28)	7 (88)			
Autres	1 (5)	0	0			
Réponse clinique						
Complète	11 (65)	1 (15)	1 (12)	0,03		0,035
Incomplète	6 (35)	6 (85)	7 (88)			
Réponse histologique sein						
Complète	11 (65)	0	1 (12)	0,03		0,003
Partielle	6 (35)	7 (100)	7 (88)			
Pas de réponse	0	0	0			
Réponse histologique ganglionnaire						
Complète	9 (53)	1 (15)	3 (38)	NS		
Partielle	6 (35)	4 (55)	3 (38)			
Pas de réponse	0	1 (15)	1 (12)			
Non approprié	2 (12)	1 (15)	1 (12)			
Prise en charge chirurgicale						
Tumorectomie	8 (47)	1 (15)	5 (62)	NS	NS	NS
Mastectomie	9 (53)	6 (85)	3 (38)			
Ganglion sentinelle	1 (5)	1 (15)	0			
Curage axillaire	16 (95)	6 (85)	8 (100)			

Analyse principale : Évènements en cours de suivi

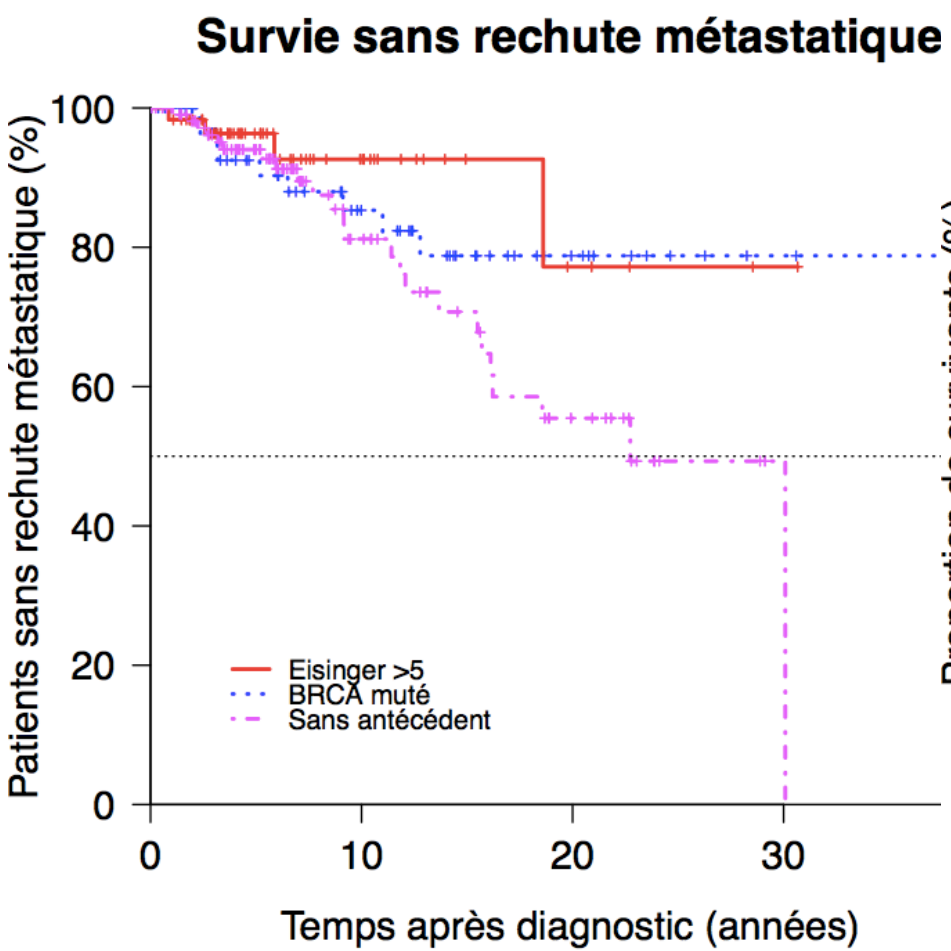
Evolution, suivi de la population N = 235	Patients mutés BRCA N = 64 n (%)	Patients à score génétique élevé N = 59 n (%)	Patients du groupe contrôle N = 113 n (%)	p	p*	p**
2ème cancer du sein						
Nombre de 2èmes cancers	19 (30)	10 (17)	17 (14)	0,02	NS	< 0,05
Délai médian (années)	10,1 (7,4-14,3)	6,1 (4,7-NA)	14,0 (11,0-18,0)	NS	NS	NS
Rechutes						
Nombre de patients ayant rechuté	16 (25)	11 (18)	31 (28)	NS	NS	0,026
Rechutes locales						
Nombre de rechutes locales	8 (12)	7 (12)	13 (12)			
Délai médian (années)	29 (NA-NA)	22,9 (16,2-NA)	NA (22,3-NA)			
Rechutes métastatiques						
Nombre de rechutes métastatiques	9 (14)	4 (7)	24 (21)	NS	NS	
Délai médian (années)	NA	NA	22,7 (16,1-NA)			
Décès						
Nombre de décès	9 (14)	0	4 (4)	0,02	NS	0,003
Délai médian (années)	NA (20,5-NA)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)			

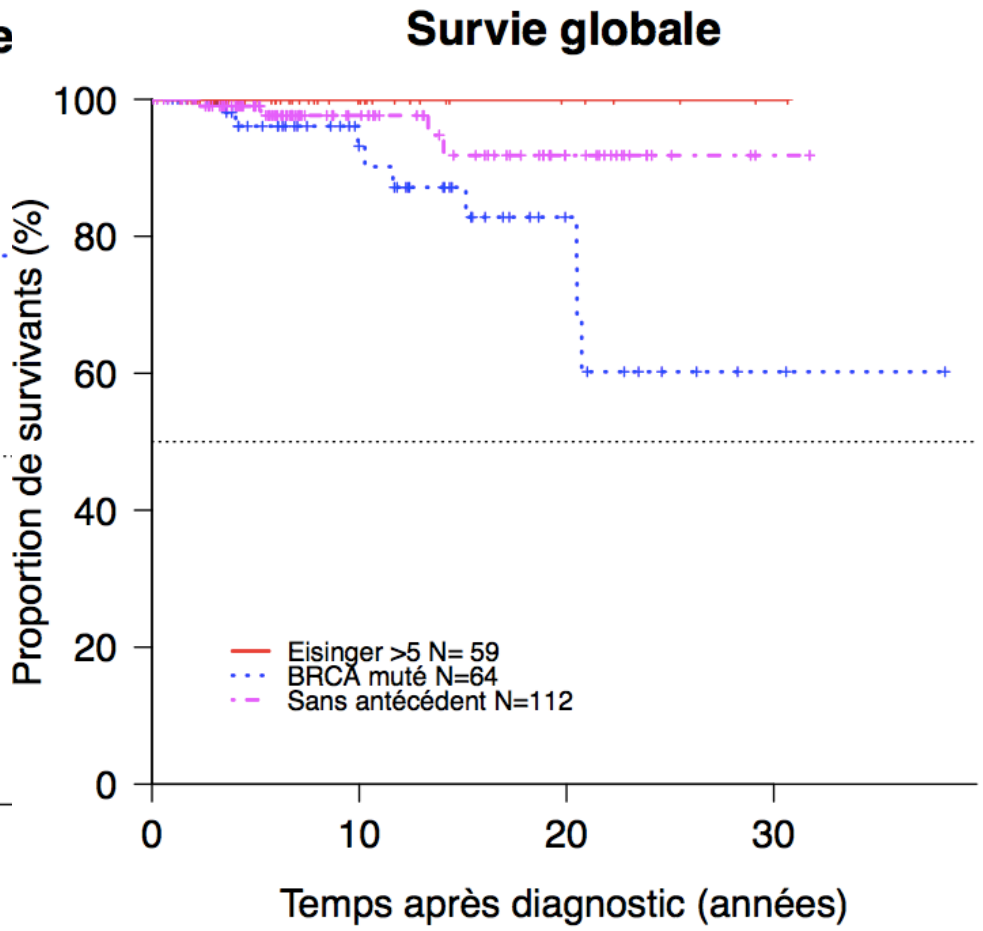
Analyse principale : Courbes de survie





Analyse principale : Courbes de survie





Analyse *BRCA1* vs *BRCA2* : caractéristiques initiales

Caractéristiques des patients mutés BRCA N = 64	Patients mutés BRCA1 N = 33 n (%)	Patients mutés BRCA2 N = 31 n (%)	p
Sexe			
Féminin	33 (100)	30 (97)	
Masculin	0	1 (3)	
Age médian au diagnostic (années)	35	40,5	
Mode de découverte de la tumeur			
Palpation d'une masse	24 (73)	24 (77)	
Imagerie mammaire dépistage	7 (21)	7 (23)	
Fortuite (autre imagerie)	2 (6)	0	
Antécédents personnels carcinologiques			
Aucun	32 (97)	29 (94)	
Lymphome	1 (3)	0	
Ovaire	1 (3)	1 (3)	
Mélanome	0	1 (3)	
Cancer du colon	0	1 (3)	
Chirurgie prophylactique			
Mastectomie bilatérale/controlatéral	12 (36)	6 (20)	
Annexectomie bilatérale	17 (51)	16 (51)	
ATCD familiaux carcinologiques			
≥ 1 cancer du sein 1er degré	25 (76)	15 (48)	
≥ 1 cancer du sein 2ème degré	18 (55)	18 (58)	
≥ 1 cancer de l'ovaire 1er degré	7 (21)	4 (13)	
≥ 1 cancer de l'ovaire 2ème degré	6 (18)	3 (10)	
Mélanome	1 (3)	4 (13)	
Colon	7 (21)	6 (19)	
Prostate	1 (3)	6 (19)	
Pancréas	3 (9)	3 (10)	
Œsophage, estomac	6 (18)	4 (13)	

Analyse *BRCA1* vs *BRCA2* : caractéristiques tumorales

Caractéristiques des tumeurs initiales N = 71	Patients mutés BRCA1 N = 37 n (%)	Patients mutés BRCA2 N = 34 n (%)	p
Localisation des tumeurs			
Tumeurs unilatérales	29 (78)	28 (82)	
Tumeurs bilatérales	4 (11)	3 (9)	
Lésions multiples	1 (3)	2 (6)	
Classification clinique TNM PEV			
T			
T0	6 (16)	8 (24)	
T1	15 (41)	9 (26)	
T2	13 (35)	14 (41)	
T3	2 (5)	2 (6)	
T4b/T4d	1 (3)	1 (3)	
N			
N0	25 (67)	20 (59)	
N1	11 (30)	10 (29)	
N2/N3	1 (3)	4 (12)	
PEV			
PEV0	34 (92)	32 (94)	
PEV1	1 (3)	1 (3)	
PEV2 / PEV3	2 (5)	1 (3)	
Métastatique d'emblée	1 (3)	0	
Tumeur infraclinique	6 (16)	7 (20)	
Type histologique			
CCI	34 (92)	25 (74)	
CLI	1 (3)	6 (17)	0,049
CCIS et CLIS	2 (5)	3 (9)	

Analyse *BRCA1* vs *BRCA2* : caract. histologiques

Caractéristiques histologiques des tumeurs infiltrantes N = 66	Patients mutés BRCA1 N = 35 n (%)	Patients mutés BRCA2 N = 31 n (%)	p
Type histologique			
CCI	31 (89)	17 (55)	
CCI + CCIS	3 (9)	8 (26)	
CLI	1 (2)	4 (13)	< 0,05
CLI + CLIS	0	2 (6)	
Gradehistopronostique SBR			
1	1 (2)	0	
2	11 (32)	22 (71)	0,003
3	23 (66)	9 (29)	0,0035
Emboles carcinomateux	5 (14)	5 (16)	
Expression de récepteurs hormonaux	9 (26)	21 (67)	0,01
Absence de récepteurs hormonaux	21 (60)	3 (10)	< 0,001
DM	5 (14)	7 (23)	
HER2 surexprimé	1 (2)	1 (3)	
HER2 non surexprimé	18 (52)	17 (55)	
DM	16 (46)	13 (42)	
Sous-type moléculaire			
RH + HER2 +	0	1 (3)	
RH + HER2 -	4 (11)	15 (48)	0,001
RH - HER2 +	1 (3)	0	
RH - HER2 -	14 (40)	2 (6)	0,001
DM	16 (46)	13 (43)	

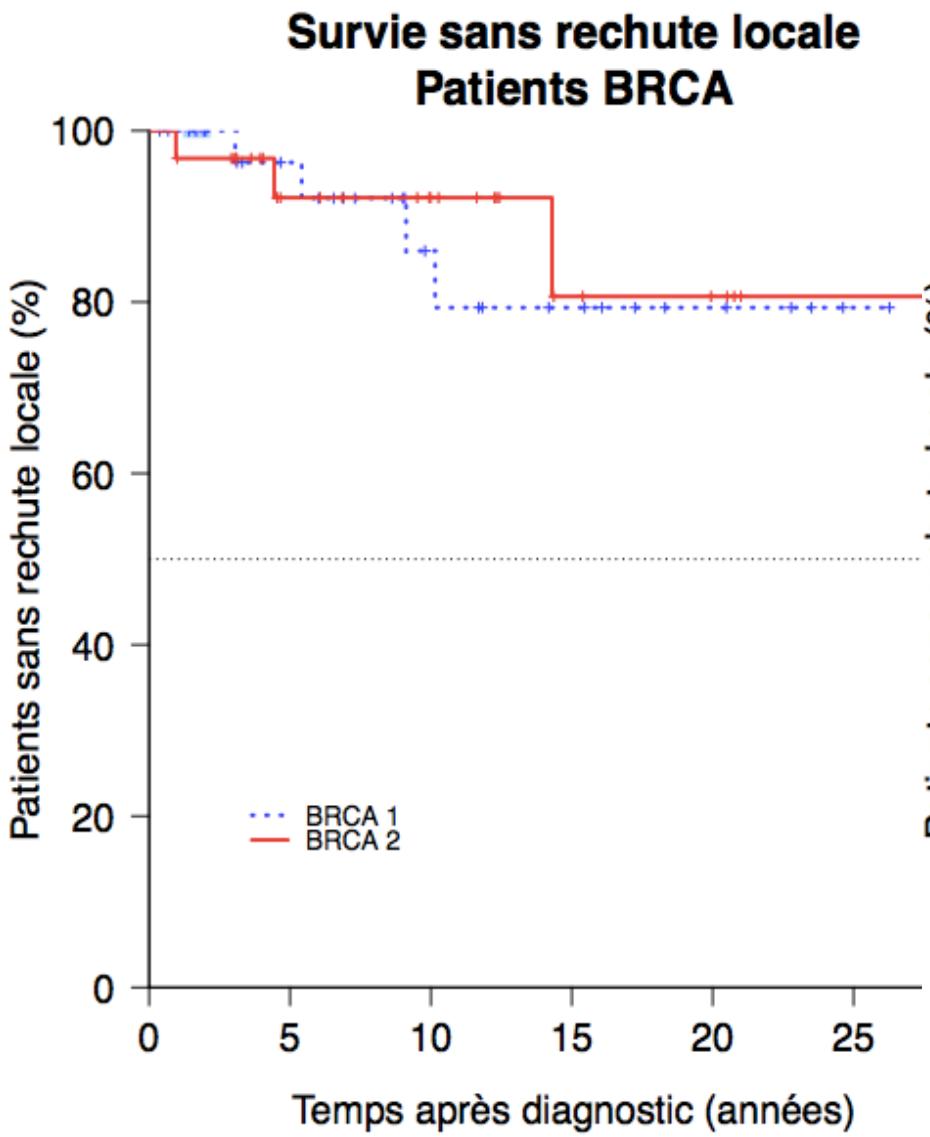
Analyse *BRCA1* vs *BRCA2* : chimio néo-adjuvante

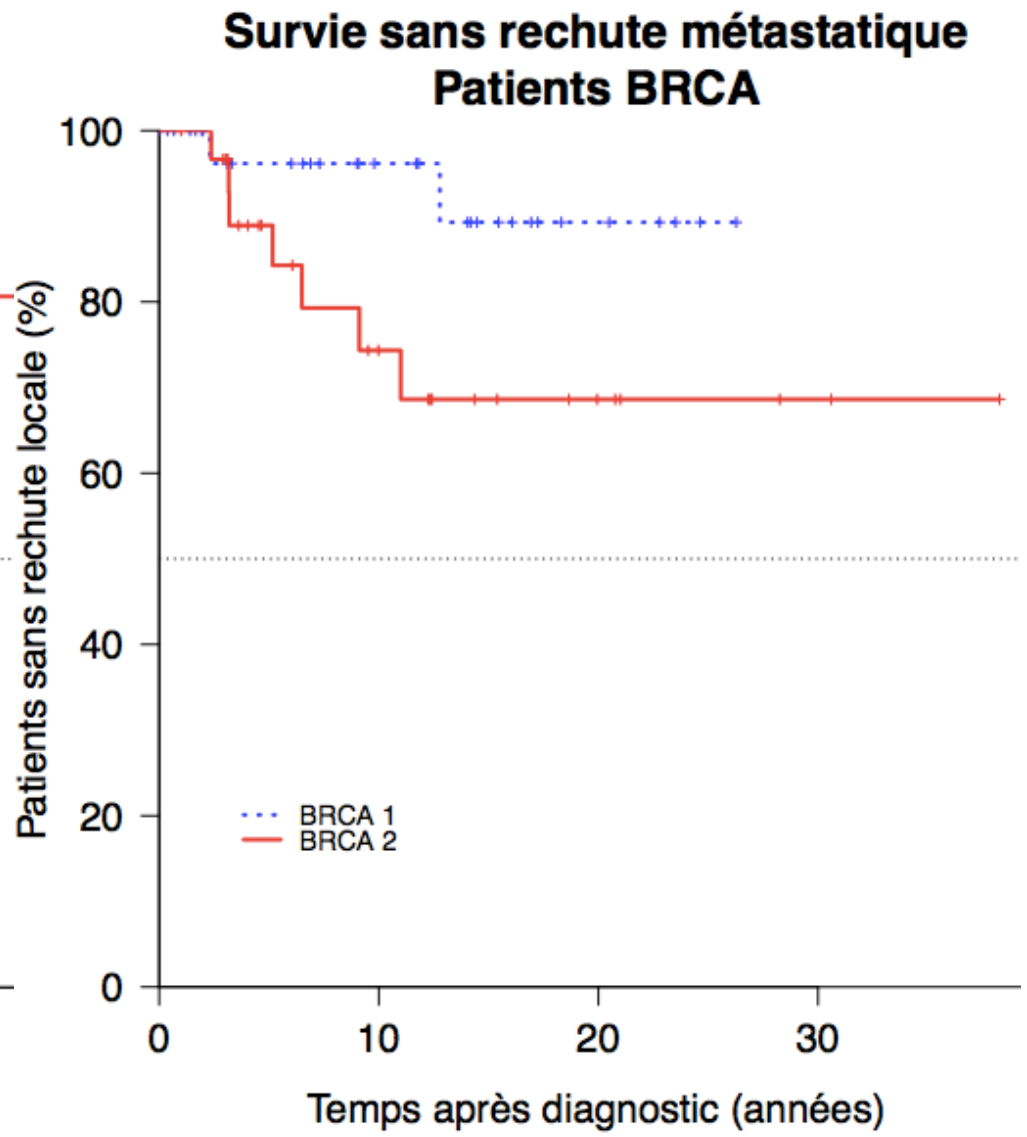
Tumeurs infiltrantes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante N = 17	Tumeurs des patients mutés BRCA1 N = 7 n (%)	Tumeurs des patients mutés BRCA2 N = 10 n (%)	p
Sous-type histologique			
RH + HER2 +	0	1 (10)	
RH + HER2 -	1 (14,5)	6 (60)	
RH - HER2 +	0	0	
RH - HER2 -	5 (71)	2 (20)	
DM	1 (14,5)	1 (10)	
Protocoles de chimiothérapie			
SIM	3 (43)	2 (20)	
EC-T	4 (57)	7 (70)	
FAC	0	1 (10)	
Réponse clinique			
Complète	5 (71)	6 (60)	
Incomplète	2 (29)	4 (40)	
Réponse histologique mammaire			
Complète	5 (71)	6 (60)	
Partielle	2 (29)	4 (40)	
Pas de réponse	0	0	
Réponse histologique ganglionnaire			
Complète	3 (60)	6 (60)	
Partielle	2 (40)	4 (40)	
Pas de réponse	0	0	
Chirurgie secondaire			
Tumorectomie	3 (43)	5 (50)	
Mastectomie	4 (57)	5 (50)	
Ganglion sentinelle	0	1 (10)	
Curage axillaire	7 (100)	9 (90)	

Analyse *BRCA1* vs *BRCA2* : Évènements

Evènements N = 64	Patients mutés BRCA1 N = 33 n (%)	Patients mutés BRCA2 N = 31 n (%)	p
2ème cancer du sein			
Nombre de 2èmes cancers	13 (40)	6 (19)	
Délai médian de survenue (années)	7,4 (5,8-NA)	12,3 (7,9-NA)	
Rechute			
Nombre total de rechutes	5 (15)	11 (35)	
Locale	3	4	
Métastatique	1	7	
Locale et métastatique	1	0	
Délai médian de survenue (années)	NA (NA-NA)	29 (11-NA)	
Décès			
Nombre de décès	3 (9)	6 (19)	
Délai médian de survenue (années)	NA (20,5-NA)	NA (20,5-NA)	

Analyse *BRCA1* vs *BRCA2* : Courbes de survie





Résultats : Synthèse

Cancers du sein héréditaires

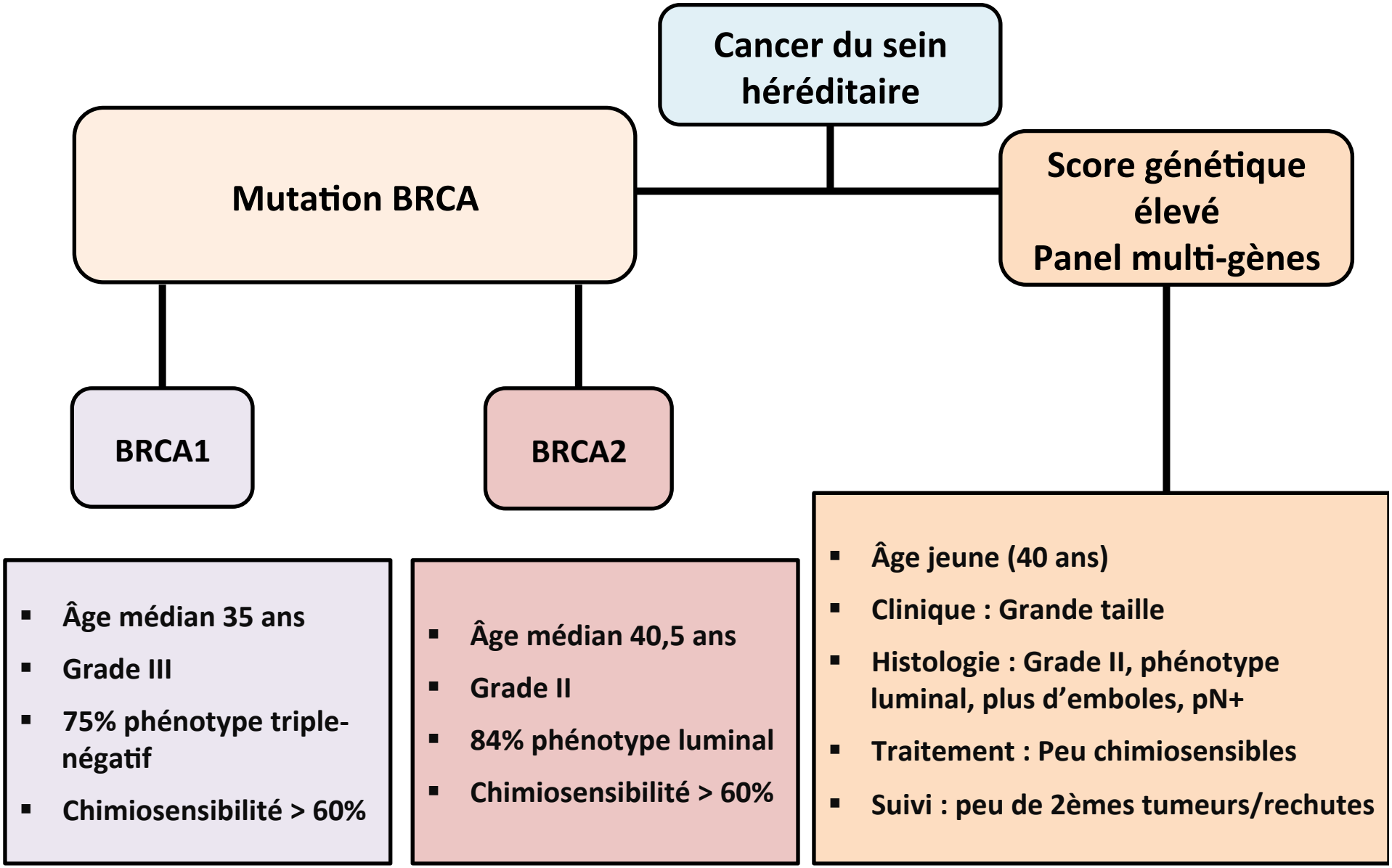
Mutation BRCA

- Âge jeune (38 ans)
- Clinique : Grande taille, atteinte ganglionnaire
- Histologie : Grade III, phénotype triple-négatif
- Traitement : Chimiosensibles
- Suivi : Plus de deuxièmes tumeurs et de rechutes

Score génétique élevé
Panel multi-gènes

- Âge jeune (40 ans)
- Clinique : Grande taille
- Histologie : Grade II, phénotype luminal, emboles carcinomateux, pN+
- Traitement : Peu chimiosensibles
- Suivi : peu de deuxièmes tumeurs et de rechutes

Résultats : Synthèse



Discussion : Forces et limites

Forces de l'étude

- Centre expert de référence
- Données recueillies par une personne
- Peu de perdues de vue
- Exclusion des patientes si trop de données manquantes

Limites

- Étude monocentrique
- Étude rétrospective
- Durées de suivi différentes
- Résultats du panel multi-gènes en cours
- Données manquantes sur HER2 et Ki67

Discussion : Résultats concordants avec la littérature

- **Âge précoce au diagnostic** (*Eerola et al, Breast Cancer Res BCR, 2005*)

- **Antécédents personnels de cancers** *(Mersch et al, Cancer, 2015)*

  - Ovaire chez les patientes mutées BRCA1 et BRCA2
  - Mélanome chez BRCA2

- **Antécédents familiaux de cancers** *(Mersch et al, Cancer, 2015)*

  - **BRCA1** : cancers du colon et de l'estomac
  - **BRCA2** : cancers du colon, de la prostate, du pancréas, mélanomes
  - **Score génétique élevé** : cancers du colon, de l'estomac, de la prostate, du pancréas, de l'utérus, tumeurs cérébrales, mélanomes

Discussion : Résultats concordants avec la littérature

❑ Sous-types histologiques *(Lakhani et al, J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 2002)*

- **BRCA1** : 75% phénotype triple-négatif
- **BRCA2** : 80% phénotype luminal
- **Score génétique élevé** : Phénotype luminal

Résultats du panel multi-gènes en cours

❑ Chimiothérapie néo-adjuvante

(Kennedy et al, J Natl Cancer Inst, 2004 ; Fourquet et al, Am J Clin Oncol, 2009)

- Chimiosensibilité > 60% chez les patients mutés *BRCA1* et *BRCA2*

MD Anderson Cancer Center, 2011 : Meilleure chimiosensibilité chez BRCA1

- Hôpital Saint-Louis : 2 protocoles principaux : SIM / EC-T
- Protocoles à base de platines : Essais GeparSixto et CALGB 40603. Essai GeparOcto en cours.

Discussion : Résultats concordants avec la littérature

❑ Évènements

- **Deuxième cancer du sein** : Taux plus élevé chez les mutées *BRCA*

(Pierce et al, J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 2006 ; Van den Broek, méta-analyse, PLoS ONE, 2015)

- **Rechute** : Taux plus élevé chez les mutées *BRCA*

- **Survie globale** : Moins bonne survie globale chez les patientes mutées *BRCA*.

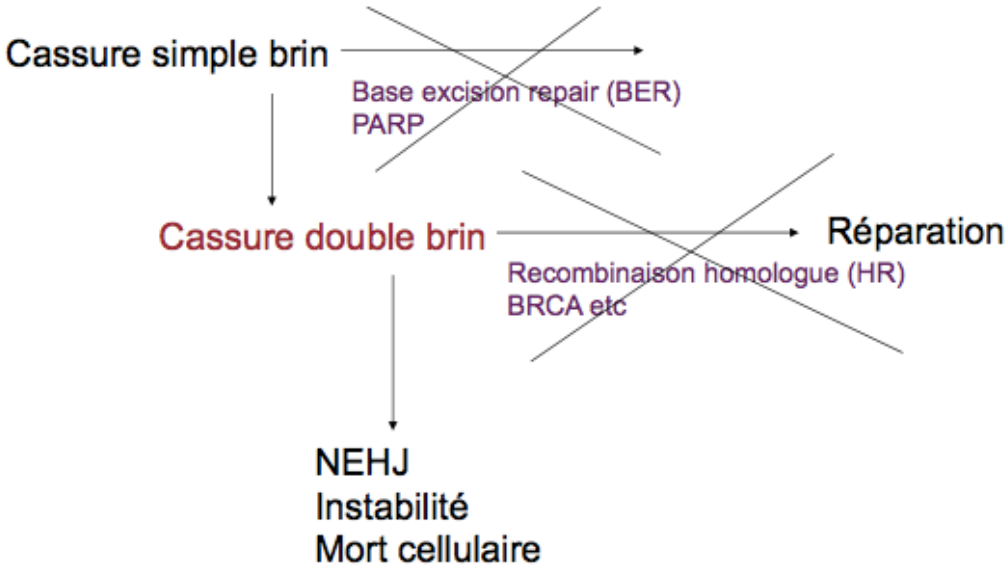
Données de la littérature contradictoires

Van den Broek, méta-analyse, PLoS ONE, 2015 -> Tendance moins bonne survie globale chez BRCA (NS)
Bordeleau et al, Breast Cancer Res Treat, 2010 -> Pronostic mutés BRCA similaire au groupe contrôle
Lee et al, Breast Cancer Res Treat, 2010 -> Moins bonne survie globale chez les BRCA1

Discussion : Perspectives

❑ Inhibiteurs des PARP

- PARP impliqués dans la réparation des cassures simple brin
- Principe de la létalité synthétique



Conclusion

Tumeurs *BRCA1*

- Phénotype triple-négatif
- Grade III
- Chimiosensibilité > 60%

Tumeurs *BRCA2*

- Phénotype luminal
- Grade II/III
- Chimiosensibilité > 60%

Tumeurs des patientes à score génétique élevé

- Phénotype luminal
- Grade II
- Peu chimiosensibles

- Même profil immunohistochimique

- Moins bon pronostic chez les patientes mutées BRCA

- Résultats du panel multi-gènes en cours

Merci de votre attention